

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ В ПОСТУРАЛЬНОМ КОНТРОЛЕ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

*Кузнецов А. А., Сергеева М. С., Комарова Ю. С.
Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Захаров А. В.*

*Самарский государственный медицинский университет, НИИ Нейронаук
СамГМУ, г. Самара*

Резюме. Исследование подтвердило эффективность использования транскраниальной магнитной стимуляции левого полушария префронтальной коры (DLPFC) для коррекции нарушений постурального контроля у пациентов с болезнью Паркинсона. После курса iTBS отмечались значительные улучшения двигательной активности, уменьшение выраженности постуральной неустойчивости. Результаты подтверждают потенциал ТМС как дополнительного инструмента реабилитационных мероприятий для пациентов с болезнью Паркинсона.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, ТМС, iTBS, постуральный, префронтальная кора, UPDRS.

Актуальность. Постуральная неустойчивость (ПН) является распространенным и инвалидизирующим двигательным симптомом болезни Паркинсона (БП), связанным с более тяжелым прогрессированием заболевания и смертностью. Постуральная нестабильность при болезни Паркинсона, как правило, является проявлением поздних стадий заболевания. Постуральные деформации, включая камптокормию и синдром Пизанской башни, наряду с постуральными нарушениями, таким как осевые дискинезии, ортостатическая гипотензия, возрастные сенсорные изменения и неоптимальная способность интегрировать сенсорные входы, также могут вносить существенный вклад в нарушения контроля равновесия. Постуральная нестабильность при болезни Паркинсона увеличивает частоту падений и ухудшает их последствия.

Исследования с использовани-

ем методов функциональной нейровизуализации демонстрируют участие дорсолатеральной префронтальной коры (DLPFC), премоторной, первичной моторной и дополнительной двигательной области, соматомоторной, теменно-инсулярная вестибулярной коры, верхней и нижней височных извилин, предклинья, задней теменной и зрительной коры, а также мозжечка, базальных ганглиев, ствола мозга, таламуса и др. в решении постуральных задач. DLPFC участвует в контроле позы и равновесия путем интеграции сенсорных сигналов и распределения когнитивных ресурсов. Дорсальная и вентральная сеть внимания, сеть значимости и сеть режима по умолчанию активируются для постурального контроля, особенно у людей с БП. Повышенная двусторонняя активация ДЛПФК может компенсировать снижение способности к поддержанию равновесия, вызванное как возрастом, так и нейроде-

генеративными процессами

В качестве неинвазивных методов нейромодуляции постуральной неустойчивости при БП используются транскраниальная магнитная стимуляция (TMS).

В настоящей работе производилась модуляция активности левой DLPFC путем транскраниальной магнитной стимуляции с целью активации когнитивным контролем равновесия при болезни Паркинсона. В работе использовалась прерывистая стимуляция тета-всплеском (iTBS), которая по сравнению со стандартными формами ритмичной стимуляции более точно имитирует естественные паттерны возбуждения нейронов мозга и, как было показано, вызывает более устойчивые изменения в возбудимости коры и впоследствии усиливает возбуждение нейронов и их синхронную активность за меньший временной промежуток. Для достижения полного эффекта обычной rTMS требуется от 20 до 30 минут стимуляции, в то время как для полной эффективности iTBS требуется всего от 20 с до 3 минут

Цель: изучить кратковременные и долговременные эффекты курса iTBS левой DLPFC на клинические проявления и постуральный контроль при БП.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 34 человек в возрасте $65,44 \pm 6,17$ лет, не имеющих противопоказаний для проведения ТМС. Были сформированы три группы испытуемых – две контрольные и одна экспериментальная. В контрольные группы были включены

здоровые добровольцы (КГЗ, N=10) и пациенты с болезнью Паркинсона (КГБП, N=7). Экспериментальную группу составляли пациенты с БП (ЭГ, N=17). Пациенты с болезнью Паркинсона рандомно были распределены на экспериментальную (ЭГ, N=17) и контрольную (КГБП, N=7) группы. Исследование состояло из трех этапов: фон (первый этап), через 1,5 месяца (второй этап) и через 6 месяцев (третий этап) после первого визита. На каждом этапе производился скрининг, включающий стабиллометрию у всех испытуемых и клиническое тестирование на основе унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений (MDS UPDRS) у испытуемых с БП.

В отличие от других групп испытуемых в ЭГ на первом этапе скрининг проводился дважды с интервалом две недели - до и после курса ТМС. Курс ТМС проводился в режиме iTBS левой дорсолатеральной префронтальной коры (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) в виде ежедневных 10 сеансов. В КГБП и КГЗ iTBS левой DLPFC производилась однократно во время первого визита.

Результаты и их обсуждение. Анализ динамики изменения значений четырех частей клинического теста MDS UPDRS с использованием критерия Вилкоксона на трех этапах исследования показал следующее (Таблица 1). Значения UPDRS I (оценивает влияние немоторных симптомов БП на повседневную активность пациентов) и UPDRS II (оценивает моторные аспекты повседневной

жизни), UPDRS IV (оценивает моторные осложнения: дискинезию и моторные флуктуации, включающие дистонию периода «выключения») не обнаруживали статистически значимых изменений на втором и третьем этапах исследования по сравнению с фоном как в ЭГ, так в КГБП. Статистически значимые изменения пара-

метров UPDRS III (оценивает двигательные симптомы БП) на всех этапах исследования нами были выявлены только в ЭГ ($p=0,00011$). Кроме того, в ЭГ в острый период (сразу после курса ТМС) статистически значимые различия были выявлены и в UPDRS IV ($p=0,0413$) (Таблицы 1,2).

Табл. 1. Описательная статистика измерений четырех частей клинического теста MDS UPDRS ЭГ до и после курса ТМС

Части MDS UPDRS	Mean (std)	Min	Max
UPDRS I до курса ТМС	14,056 (7,191)	3,0	24,0
UPDRS I после курса ТМС	12,278 (4,812)	3,0	22,0
UPDRS I через 1,5 мес после курса ТМС	12,278 (4,812)	3,0	22,0
UPDRS I через 6 мес после курса ТМС	14,412 (6,69)	5,0	24,0
UPDRS II до курса ТМС	13,167 (8,679)	2,0	39,0
UPDRS II после курса ТМС	13,167 (10,054)	2,0	45,0
UPDRS II через 1,5 мес после курса ТМС	13,333 (9,184)	2,0	40,0
UPDRS II через 6 мес после курса ТМС	10,882 (4,755)	4,0	20,0
UPDRS III до курса ТМС	36,611 (13,382)	19,0	65,0
UPDRS III после курса ТМС	28,833 (11,273)***	14,0	60,0
UPDRS III через 1,5 мес после курса ТМС	30,000 (25,022)***	11,0	69,0
UPDRS III через 6 мес после курса ТМС	25,588 (11,489)***	10,0	59,0
UPDRS IV до курса ТМС	4,389 (4,118)	0,0	12,0
UPDRS IV после курса ТМС	2,778 (3,299)*	0,0	12,0
UPDRS IV через 1,5 мес после курса ТМС	4,444 (3,682)	0,0	10,0
UPDRS IV через 6 мес после курса ТМС	3,412 (2,829)	0,0	9,0

* - $p \leq 0,05$; *** - $p \leq 0,001$

Табл. 2. Описательная статистика измерений четырех частей клинического теста MDS UPDRS КГБП

Части MDS UPDRS	Mean (std)	Min	Max
UPDRS I фон	16,429 (6,188)	9,0	26,0
UPDRS I через 1,5 мес	15,400 (5,727)	8,0	22,0
UPDRS I через 6 мес	16,250 (8,732)	6,0	24,0
UPDRS II фон	14,857 (9,512)	5,0	31,0
UPDRS II через 1,5 мес	14,200 (8,786)	7,0	29,0
UPDRS II через 6 мес	19,000 (6,976)	11,0	28,0
UPDRS III фон	38,857 (24,024)	19,0	86,0
UPDRS III через 1,5 мес	28,400 (9,127)	20,0	44,0
UPDRS III через 6 мес	32,500 (12,583)	23,0	51,0
UPDRS IV фон	6,571 (4,756)	0,0	12,0
UPDRS IV через 1,5 мес	4,800 (5,069)	0,0	12,0
UPDRS IV через 6 мес	7,250 (5,188)	0,0	11,0

Глобальная RM ANOVA не выявила значимых изменений параметров UPDRS III в ЭГ до и сразу после курса ТМС, в то время как парное сравнение параметров UPDRS III в ЭГ между исходной оценкой и оценкой непосредственно после курса ТМС обнаружило статистически значимые различия ($p=0,011$). Парные сравнения суммарной оценки по UPDRS III в ЭГ также обнаружили значимые различия между исходными значениями (первый визит) и показателями через 1,5 месяца ($p=0,024$), между исходными значениями и общим баллом UPDRS III через 6 месяцев ($p=0,044$).

Через 1,5 месяца после начала исследования дисперсионный анализ с повторными измерениями RM ANOVA не обнаружил у испытуемых с БП (ЭГ, КГБП) значимых изменений показателей UPDRS III.

Через 6 месяцев наблюдения обнаружены статистически значимые различия ($p=0,008$) параметров UPDRS III у добровольцев с БП по сравнению с исходным состоянием в зависимости от многомерных факторов.

Оценка межгрупповых различий испытуемых с БП, прошедших и не прошедших курс ТМС (ЭГ и КГБП), на основе T-test и Теста Манна-Уитни, исходно не обнаружила статистически значимых значений параметров UPDRS III. Через 1,5 месяца после начала исследования выявлены межгрупповые различия по

пункту UPDRS III 3.7a (Постукивание носком стопы - правая нога) (T-test, $p=0,039$; MW, $p=0,037$). Через 6 месяцев - по пункту UPDRS III 3.8b (Подвижность ноги - левая нога) (T-test, $p=0,043$).

Анализ изменения отдельных компонентов UPDRS III в ЭГ на основе RM ANOVA. С помощью RM ANOVA была произведена оценка достоверности изменений отдельных компонентов UPDRS III (Хуня-Фельдта 0,020) в ЭГ на различных этапах исследования (фон, после курса ТМС, через 1,5 мес., через 6 мес.). В частности, представленные результаты статистического анализа показали, что постуральная неустойчивость пациентов достоверно менялась после курса ТМС, причем эти изменения сохранялись и через 6 месяцев после начала исследования.

Выводы. Настоящее исследование показало, что транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) левого дорсолатеральной префронтальной коры оказывает положительное воздействие на постуральную неустойчивость при болезни Паркинсона, улучшая стато-динамические параметры позы, походки, уменьшая проявления постуральной неустойчивости. Курс ТМС улучшает состояние пациента по шкалам UPDRS III, особенно в краткосрочной перспективе (до шести месяцев после процедуры). Улучшение сохраняется и в долгосрочной перспективе (через шесть месяцев).

Литература

1. Nakamura A, Suzuki Y, Milosevic M, Nomura T. Long-Lasting Event-Related Beta Synchronizations of Electroencephalographic Activity in Response to Support-Surface Perturbations

During Upright Stance: A Pilot Study Associating Beta Rebound and Active Monitoring in the Intermittent Postural Control. *Front Syst Neurosci.* 2021 May 21;15:660434. doi: 10.3389/fnsys.2021.660434. PMID: 34093142; PMCID: PMC8175801.

2. Viseux FJF, Delval A, Defebvre L, Simoneau M. Postural instability in Parkinson's disease: Review and bottom-up rehabilitative approaches. *Neurophysiol Clin.* 2020 Nov;50(6):479-487. doi: 10.1016/j.neucli.2020.10.013. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33172761.

3. Barollo F, Hassan M, Petersen H, Rigoni I, Ramon C, Gargiulo P, Fratini A. Cortical Pathways During Postural Control: New Insights From Functional EEG Source Connectivity. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2022;30:72-84. doi: 10.1109/TNSRE.2022.3140888. Epub 2022 Jan 28. PMID: 34990367.

4. Ragothaman A, Mancini M, Nutt JG, Fair DA, Miranda-Dominguez O, Horak FB. Resting state functional networks predict different aspects of postural control in Parkinson's disease. *Gait Posture.* 2022 Sep;97:122-129. doi: 10.1016/j.gaitpost.2022.07.003. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35931013.

5. Yang J, Fu R, Hao Z, Lin N, Cheng X, Ma J, Zhang Y, Li Y, Lo WLA, Yu Q, Wang C. The immediate effects of iTBS on the muscle activation pattern under challenging balance conditions in the patients with chronic low back pain: A preliminary study. *Front Neurosci.* 2023 Mar 14;17:1135689. doi: 10.3389/fnins.2023.1135689. PMID: 36998734; PMCID: PMC10045989.

6. Yang J, Fu R, Hao Z, Lin N, Cheng X, Ma J, Zhang Y, Li Y, Lo WLA, Yu Q, Wang C. The immediate effects of iTBS on the muscle activation pattern under challenging balance conditions in the patients with chronic low back pain: A preliminary study. *Front Neurosci.* 2023 Mar 14;17:1135689. doi: 10.3389/fnins.2023.1135689. PMID: 36998734; PMCID: PMC10045989.

7. Chung SW, Rogasch NC, Hoy KE, Sullivan CM, Cash RFH, Fitzgerald PB. Impact of different intensities of intermittent theta burst stimulation on the cortical properties during TMS-EEG and working memory performance. *Hum Brain Mapp.* 2018 Feb;39(2):783-802. doi: 10.1002/hbm.23882. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29124791; PMCID: PMC6866298.

RESEARCH OF THE ROLE OF THE PREFRONTAL CORTEX IN POSTURAL CONTROL IN PARKINSON'S DISEASE

*Zakharov A. V., Sergeeva M. S., Kuznetsov A. A.
Tutor: PhD, associate professor Zakharov A. V.*

*Samara State Medical University, Research Institute of Neurosciences of the Samara
State Medical University, Samara*

Resume. The study confirmed the effectiveness of using transcranial magnetic stimulation of the left hemisphere of the prefrontal cortex (DLPFC) to correct postural control disorders in patients with Parkinson's disease. After the iTBS course, significant improvements in motor activity and a decrease in the severity of postural instability were observed. These results highlight the potential of TMS as an additional tool for rehabilitation measures in patients with Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's disease, TMS, iTBS, postural, prefrontal cortex, UPDRS.